



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Chronische Niereninsuffizienz - welche Therapien können die Progression wirksam verlangsamen

Kistler, A D <javascript:contributorCitation('Kistler, A D');>; Wüthrich, R P
<javascript:contributorCitation('Wüthrich, R P');>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-122756>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Originally published at:

Kistler, A D; Wüthrich, R P (2015). Chronische Niereninsuffizienz - welche Therapien können die Progression wirksam verlangsamen. Swiss Medical Forum, 15(11):251-256.

Chronische Niereninsuffizienz

Welche Therapien können die Progression wirksam verlangsamen?

Andreas D. Kistler^a und Rudolf P. Wüthrich^b

^a Medizinische Klinik, Nephrologie und Dialyse, Kantonsspital Frauenfeld; ^b Klinik für Nephrologie, UniversitätsSpital Zürich

Quintessenz

- Die zunehmende Inzidenz und Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen stellen ein grosses volksgesundheitliches Problem dar.
- Es existieren nur sehr wenige Therapieansätze zur Progressionshemmung chronischer Nierenerkrankungen, die gut evidenzbasiert sind. Dies liegt unter anderem am langsamen Verlauf chronischer Nierenerkrankungen, weshalb grosse Interventionsstudien mit harten Endpunkten nur schwer durchführbar sind.
- Das am besten belegte Mittel zur Progressionshemmung bei Patienten mit Albuminurie besteht in einer antiproteinurischen Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern.
- Weitere Massnahmen sind eine gute Blutdruckkontrolle, Alkalithherapie, Vermeiden eines übermässigen Eiweiss- und Salzkonsums sowie Rauchstopp.
- Als zentrale Massnahme sollten bei chronisch nierenkranken Patienten «second hits» wie nephrotoxische Medikamente vermieden werden (insbesondere NSAR und iodhaltige Röntgenkontrastmittel).



Einleitung

Die Inzidenz und Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen (Chronic Kidney Disease, CKD) sind in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen. Unter einer CKD versteht man jede gesundheitsrelevante Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bzw. eine strukturelle oder funktionelle Störung der Nieren auch bei normaler GFR, die für >3 Monate persistiert [1]. Ätiologisch können einer CKD verschiedenste Nierenerkrankungen zugrundeliegen. Am häufigsten – und auch wesentlich verantwortlich für die steigende CKD-Prävalenz – sind aber die diabetische und hypertensive Nephropathie. Neben dem Risiko, in ein terminales Nierenversagen zu münden, führt eine CKD zu einer deutlich erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität [2]. Die chronische Nierenerkrankung stellt daher eine relevante Belastung für das Gesundheitswesen dar, und entsprechend wichtig ist es, die Entstehung und Progression chronischer Nierenerkrankungen zu reduzieren. Im Folgenden werden wir die Faktoren dar-

stellen, die zur Progression einer CKD beitragen, und diskutieren, inwieweit deren therapeutische Beeinflussung die CKD-Progression verzögern kann.

Krankheitsspezifische Progressionsfaktoren

Eine Vielzahl ätiologisch unterschiedlicher Nierenerkrankungen kann zu einer CKD führen. Um eine kausale Therapie zu ermöglichen, ist – wenn immer möglich – eine Diagnose der Grunderkrankung anzustreben. Sofern die Ätiologie der chronischen Nierenerkrankung nicht aus Anamnese und Laborbefunden klar ersichtlich ist (z.B. diabetische oder hypertensive Nephropathie), und nachdem sonographisch zum Beispiel eine postrenale Ursache oder eine polyzystische Nierenerkrankung ausgeschlossen wurde, ist hierfür oft eine Nierenbiopsie erforderlich. Patienten mit relevanter Proteinurie (Tab. 1), einem pathologischen Urinsediment oder mit einer sich relativ rasch verschlechternden Nierenfunktion sollten daher einem Nephrologen zugewiesen werden. Die kausale



Andreas D. Kistler

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Proteinurie bzw. Albuminurie. Die Proteinurie bezeichnet die Menge sämtlicher Proteine, die täglich über den Urin ausgeschieden werden, die Albuminurie die Menge an im Urin ausgeschiedenem Albumin. Die Albuminurie ist sowohl sensitiver als auch spezifischer für eine glomeruläre Schädigung als die Gesamtproteinurie, da eine pathologisch erhöhte Albuminausscheidung sich hinter einer normalen Gesamtproteinausscheidung «verbergen» kann und da andererseits tubuläre Schädigungen wie auch postrenale Prozesse zu einer erhöhten Ausscheidung von Nicht-Albumin-Eiweiss im Urin führen können. Proteinurie und Albuminurie können entweder durch eine 24-h-Urinsammlung quantifiziert oder – im klinischen Alltag einfacher – näherungsweise durch die Bestimmung des Protein-Kreatinin- bzw. Albumin-Kreatinin-Quotienten in einer beliebigen Urinprobe geschätzt werden. Die Begriffe Mikro- und Makroalbuminurie werden in den neuen KDIGO-Richtlinien nicht mehr verwendet, aber hier der Einfachheit halber noch aufgeführt. Eine «Mikroalbuminurie» findet sich häufig bei arterieller Hypertonie oder früher diabetischer Nierenschädigung; eine «Makroalbuminurie» oder eine Gesamtproteinurie >1 g/d ist Hinweis auf eine relevante glomeruläre Erkrankung und sollte in der Regel eine nephrologische Abklärung nach sich ziehen, sofern die Ursache nicht eindeutig ersichtlich ist (z.B. bei einem langjährigen Diabetiker mit anderen mikrovaskulären Komplikationen).

Proteinurie		Albuminurie	
<0,15 g/d <0,015 g/mmol Krea	Normale Eiweissausscheidung im Urin (grösstenteils Uromodulin)	<30 mg/d <3 mg/mmol Krea	Normale bis leicht erhöhte Albuminausscheidung im Urin
0,15–1 g/d 0,015–0,1 g/mmol Krea	(Low grade-)Proteinurie; kann glomerulären, tubulären oder postrenalen Ursprungs sein	30–300 mg/d 3–30 mg/mmol Krea	Moderat erhöhte Albuminausscheidung im Urin («Mikroalbuminurie»)
1–3,5 g/d 0,1–0,35 g/mmol Krea	Abklärungsbedürftige subnephrotische Proteinurie; meist glomerulären Ursprungs	>300 mg/d >30 mg/mmol Krea	Schwer erhöhte Albuminausscheidung im Urin («Makroalbuminurie»)
>3,5 g/d >0,35 g/mmol Krea	Nephrotische Proteinurie; Zeichen einer schweren glomerulären Störung		

Therapie einzelner Nierenerkrankungen sollte durch einen erfahrenen Nephrologen festgelegt werden und deren Diskussion würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Im Folgenden beschränken wir uns daher auf Progressionsmechanismen, die den meisten chronischen Nierenerkrankungen gemeinsam sind.

Unspezifische Progressionsfaktoren und deren Behandlung

Ist es einmal zu einer relevanten Nierenschädigung gekommen, so trägt – unabhängig von der Grunderkrankung – eine Reihe von maladaptiven Mechanismen zur weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion bei (Abb. 1). Eine Hyperfiltration der noch verbleibenden Nephrone ermöglicht kurzfristig eine Teilkompensation der eingeschränkten Filtrationsleistung, verursacht durch erhöhten intraglomerulären Druck langfristig aber eine progrediente Schädigung der verbleibenden Glomeruli. Ähnlich kann die Bewältigung der täglichen Säurebelastung durch eine reduzierte Anzahl funktionierender Nierentubuli zu deren chronischen Schädigung führen. Diese und andere Mechanismen (z.B. profibrotische Stimuli) führen zu einem Voranschreiten einer CKD, selbst wenn die ursprüngliche Noxe wegfällt. Im Folgenden werden wir die wichtigsten Progressionsfaktoren und die Möglichkeiten zu deren therapeutischen Beeinflussung diskutieren.

Proteinurie/Albuminurie

Beim Nierengesunden werden im Urin nur sehr geringe Mengen Eiweiss ausgeschieden; eine pathologisch erhöhte renale Ausscheidung von Proteinen, insbesondere Albumin, ist meist Folge einer gestör-

ten glomerulären Permeabilität (zur Definition und Quantifizierung der Proteinurie bzw. Albuminurie siehe Tab. 1). Zahlreiche Beobachtungsstudien zeigen eine starke Korrelation zwischen dem Ausmass der Albuminurie und dem Voranschreiten einer Niereninsuffizienz (Abb. 2) [3]. Interventionen, welche die Proteinurie bzw. Albuminurie zu reduzieren vermögen, führen auch zu einer Verlangsamung der CKD-Progression. ACE-(Angiotensin Converting Enzyme-) Hemmer und Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB) reduzieren den intraglomerulären Druck und vermindern so die glomeruläre Hyperfiltration und die Albuminurie. Die Wirksamkeit von ACE-Hemmern und ARB zur Progressionsminderung bei albuminurischen CKD-Patienten wurde in zahlreichen randomisiert kontrollierten Studien (RCT) sowohl für Diabetiker [4] als auch Nichtdiabetiker [5] gezeigt. Die Dosierung dieser Medikamente sollte gesteigert werden, bis die Proteinurie in den Zielbereich gesenkt wurde (welcher je nach renaler Grunderkrankung variiert) oder die Dosis durch inakzeptable Nebenwirkungen limitiert wird (z.B. Hypotonie/orthostatischen Schwindel) oder die maximal zulässige Medikamentendosierung erreicht wurde. Von einer vormals propagierten Kombinationstherapie von ACE-Hemmern und ARB ist man aufgrund von neueren Studiendaten, die ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko (Hyperkaliämie, akute Niereninsuffizienz) und keinen klaren Nutzen gezeigt haben, weitgehend abgekommen.

Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie kann zu einer hypertensiven Nephropathie führen. Überdies sind chronisch vorgeschädigte Nieren gegenüber erhöhten Blutdruckwerten besonders empfindlich. Einer adäquaten

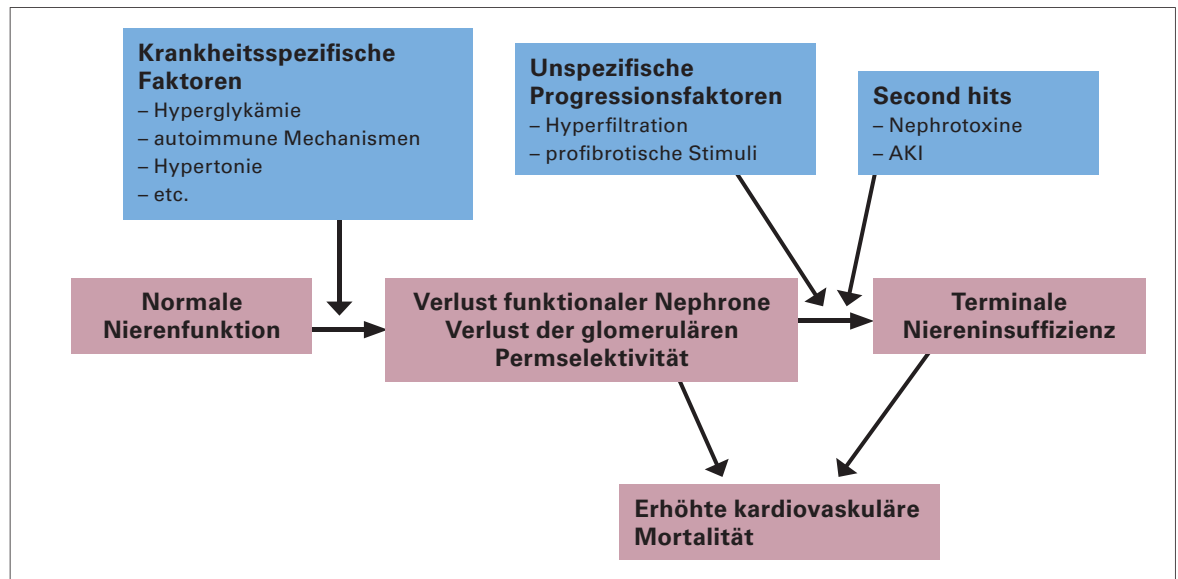


Abbildung 1: Schematische Darstellung krankheitsspezifischer und unspezifischer CKD-Progressionsfaktoren. Nach einer initialen Schädigung der Nieren durch krankheitsspezifische Faktoren führen verschiedene maladaptive Mechanismen zu einer voranschreitenden Nierenschädigung, selbst wenn die initiale Noxe nicht mehr aktiv ist. Zudem begünstigt eine erhöhte Anfälligkeit chronisch geschädigter Nieren auf zusätzliche akute Noxen die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz. Mit zunehmender Niereninsuffizienz steigt auch das kardiovaskuläre Risiko massiv an.

Blutdruckkontrolle kommt daher bei CKD-Patienten eine grosse Bedeutung zu. Über die Intensität der Blutdruckkontrolle bzw. die Blutdruck-Zielwerte bei CKD wurde in den letzten Jahren viel disputiert. Neuere Daten haben gezeigt, dass eine strikte Blutdruckkontrolle die CKD-Progression vor allem bei proteinurischen/albuminurischen Patienten verlangsamt. In den neuen KDIGO-(Kidney Disease | Improving Global Outcomes)-Guidelines [1] wird daher ein Blutdruck-Zielwert von $<140/90$ mm Hg bei CKD-Patienten mit normaler Albuminausscheidung im Urin (<30 mg/Tag) und von $<130/80$ mm Hg bei CKD-Patienten mit Mikro- oder Makroalbuminurie empfohlen. Bei letzterer Gruppe sind ACE-Hemmer oder ARB die Antihypertensiva der Wahl. Meist lässt sich jedoch der Zielblutdruck nicht mit einer Monotherapie erreichen, und es ist eine Kombination von mehreren Substanzklassen nötig. Bei den meisten Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion lässt sich eine adäquate Blutdruckkontrolle nur unter Beizug eines Schleifendiuretikums erreichen.

Metabolische Azidose und deren Korrektur

Eine wichtige Aufgabe der Nieren besteht in der Ausscheidung der Säureäquivalente, die durch Stoffwechsel und Ernährung anfallen. Insbesondere die an tierischem Eiweiss reiche «westliche Diät» führt zu einer hohen Säurebelastung des Körpers. Mit zunehmender Niereninsuffizienz nimmt die Säureexkretionskapazität der Nieren ab, und es stellt sich

im Verlauf eine metabolische Azidose ein, die verschiedene negative Auswirkungen auf den Körper hat, unter anderem auf den Knochenstoffwechsel und die Muskulatur.

Über diese extrarenalen Effekte hinaus scheint aber die Säurebelastung auch die Nieren selber zu schädigen [6]. Mit einer Abnahme der Nierenfunktion müssen die täglich auszuscheidenden Säureäquivalente durch weniger funktionierende Nephronen bewältigt werden. Eine Steigerung der Urinansäuerung in den einzelnen Nephronen wird unter anderem über Endothelin, Angiotensin II und Aldosteron mediert, die langfristig jedoch profibrotisch wirken. Aus Beobachtungsstudien ist bekannt, dass bei CKD-Patienten das Bikarbonat im Serum invers mit der Progression der Erkrankung korreliert.

Therapeutisch lässt sich entweder eine Reduktion der Säurezufuhr über die Nahrung anstreben oder die zugeführte Säure durch orale Therapie mit Natriumbicarbonat neutralisieren. Einige kleine RCT konnten für diese einfache und kostengünstige Intervention einen eindrucklichen progressionsmindernden Effekt zeigen [6]. Die aktuellen KDIGO-Guidelines empfehlen eine Bikarbonatsubstitution bei einem Serumbikarbonat von <22 mmol/l [1]; ob eine Bikarbonattherapie bereits bei noch normalem Serumbikarbonat einen Stellenwert hat, wird sich noch weisen müssen. Nachteile einer Bikarbonattherapie sind die hohe «pill burden» (für eine ausreichende Wirkung sind in der Regel 3 bis 6 Kapseln à 500 mg Natriumbicarbonat

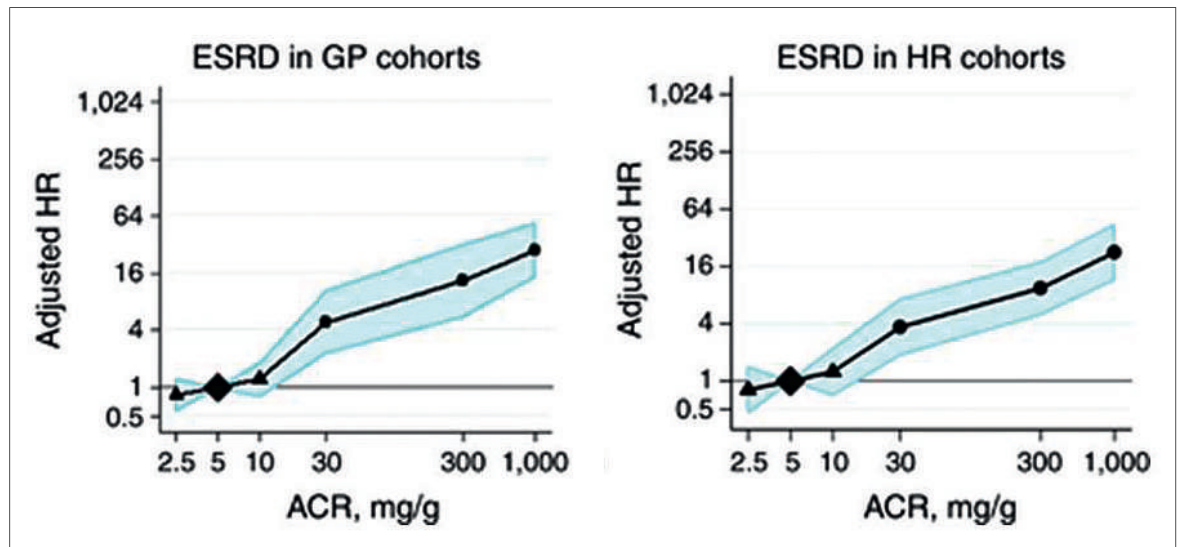


Abbildung 2: Korrelation zwischen der Albuminurie und dem Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz. HR: hazard ratio; ACR: albumin-creatinine-ratio (Albumin-Kreatinin-Quotient im Spoturin); ESRD: end stage renal disease (terminales Nierenversagen); GP cohorts: general population (Allgemeinbevölkerung); HR cohorts: high risk (chronische Niereninsuffizienzpatienten). Wiedergabe aus Referenz [3] mit Erlaubnis des Verlegers.

notwendig) und die damit verbundene Natriumzufuhr. Eine interessante Alternative zu einer Bikarbonattherapie scheint eine Ernährung reich an Gemüse und Obst darzustellen, wobei hier bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz Vorsicht bezüglich der damit verbundenen Kaliumzufuhr geboten ist.

Ernährung

Zwischen der Ernährung und der Nierenfunktion bestehen viele wechselseitige Abhängigkeiten: So kann Übergewicht über die Entwicklung eines Diabetes mellitus und über andere Mechanismen zu einer Niereninsuffizienz führen. Eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz ihrerseits hat wichtige Auswirkungen auf die Ernährung, da oft verschiedene Diätrestriktionen notwendig sind, um den Folgen der eingeschränkten Exkretionsleistung zu begegnen (Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypervolämie). In der folgenden Diskussion beschränken wir uns aber auf Einflüsse der Ernährung auf die CKD-Progression. Diesbezüglich wurden neben der oben erwähnten Frage der Säurezufuhr insbesondere zwei Aspekte untersucht: die Eiweisszufuhr und der Salzkonsum.

Nach einer eiweissreichen Mahlzeit steigt die glomeruläre Filtrationsrate passager an. Eine eiweissreiche Diät führt daher zu einer chronischen Hyperfiltration. Entsprechend wurde eine eiweissarme Ernährung lange als Massnahme zur Reduktion einer Hyperfiltration propagiert. Die Datenlage zur Wirksamkeit einer Proteinrestriktion bei CKD ist jedoch nicht ganz eindeutig, und die vorhandenen Studien stam-

men aus der Zeit vor dem verbreiteten Einsatz von ACE-Hemmern und ARB. Da überdies bei einer starken Eiweisseinschränkung eine Mangelernährung droht, die bei Dialysepatienten prognostisch ungünstig ist, wird heute eine starke Proteinrestriktion von den meisten Nephrologen nicht mehr propagiert. Eine übermässige Eiweisszufuhr (z.B. in Form von Protein-supplementen zum Krafttraining) ist jedoch bei Patienten mit CKD sicher zu vermeiden. Die KDIGO-Guidelines empfehlen, bei eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) <30 ml/min/1,73 m² eine Eiweisszufuhr von ca. 0,8 g/kgKG/Tag anzustreben, und bei allen CKD-Patienten mit Progressionsrisiko eine übermässige Eiweisszufuhr ($>1,3$ g/kgKG/Tag) zu vermeiden [1]. Eine Reduktion des Salzkonsums ist gegenwärtig das Ziel einer nationalen Strategie des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen. Die Auswirkungen des Salzkonsums sowohl auf den Blutdruck als auch auf die Nierenfunktion wurden kürzlich in dieser Zeitschrift in mehreren Artikeln ausführlich diskutiert [7, 8]. Aus epidemiologischen Studien besteht ein weitgehend gesicherter Zusammenhang zwischen einem übermässigen Salzkonsum und einer Erhöhung des Blutdrucks [8, 9], einer Zunahme der Proteinurie und einer rascheren Abnahme der GFR bei Nierenkranken [7]. Überdies schmälert ein hoher Salzkonsum die antiproteinurische und die positive prognostische Wirkung von ACE-Hemmern und ARB stark [11]. Ob eine zu starke Einschränkung des Salzkonsums auch zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität führen könnte, wird kontrovers

diskutiert [10]; eine anzustrebende Einschränkung der Salzzufuhr auf 5 bis 6 g NaCl/Tag ist jedoch bei praktisch allen Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz sinnvoll.

Andere Lifestyle-Interventionen

Auch wenn ein positiver Einfluss von physischer Aktivität und Anstreben eines «gesunden» Körpergewichts (BMI 20 bis 25 kg/m²) auf die Progression einer Niereninsuffizienz formal nicht in kontrollierten Studien nachgewiesen wurde, vermögen diese Interventionen verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren wie auch die Proteinurie günstig zu beeinflussen und sollten daher Patienten mit Nierenerkrankungen empfohlen werden. Rauchen wurde in etlichen Populationsstudien nicht nur mit kardiovaskulären Ereignissen, sondern auch mit Albuminurie und Niereninsuffizienz assoziiert [12]. Auch bezüglich des Einflusses eines Nikotinstopps auf den Verlauf einer CKD wurden nur wenige Interventionsstudien durchgeführt, diese waren jedoch alle positiv. Eine Beratung bzw. Unterstützung zum Rauchstopp sollte daher bei allen Rauchern mit CKD erfolgen.

Therapieansätze mit ungesicherter bzw. ohne nachgewiesene Wirkung

Eine Reihe weiterer metabolischer Störungen wurde mit der Progression einer Niereninsuffizienz assoziiert, die Wirksamkeit diesbezüglicher therapeutischer Interventionen ist aber noch nicht ausreichend belegt bzw. wurde widerlegt.

Hyperurikämie

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen einer Hyperurikämie und Niereninsuffizienz sowie kardiovaskulärem Risiko, wobei die Kausalität jedoch noch nicht vollständig geklärt ist [13]. Einzelne kleine Studien haben einen günstigen Effekt einer urikostatischen Therapie mit Allopurinol auf den Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz gezeigt. Da aber Allopurinol gerade bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht ohne Risiken bezüglich Nebenwirkungen ist, bedarf es grösserer Studien, um einen Einsatz von Allopurinol bei CKD-Patienten grundsätzlich zu empfehlen und um allenfalls sinnvolle Harnsäure-Zielspiegel zu definieren.

Hyperlipidämie

Eine Hyperlipidämie findet sich bei vielen niereninsuffizienten Patienten, und experimentelle wie auch epidemiologische Daten sprechen für einen negativen Einfluss einer Hyperlipidämie auf die Nierenfunktion

bei CKD-Patienten. Statine zeigten in verschiedenen Post-hoc-Analysen mögliche positive Effekte auf die Nierenfunktion. Eine eben publizierte Auswertung der SHARP-Studie, der grössten Studie zur Lipidsenkung bei CKD-Patienten, konnte jedoch keinen positiven Effekt von Simvastatin und Ezetimib auf die CKD-Progression nachweisen [14]. Statine scheinen somit keinen relevanten Effekt auf die CKD-Progression zu haben, sind aber zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei vielen CKD-Patienten sinnvoll.

Erythropoietin

Rekombinantes humanes Erythropoietin (rhEpo) wird seit drei Jahrzehnten zur Behandlung der renalen Anämie eingesetzt, und es wurde initial spekuliert, dass rhEpo aufgrund seiner pleiotropen (nicht die Blutbildung betreffenden) Wirkungen auch die Progredienz einer Niereninsuffizienz verlangsamen könnte. Dies konnte aber in randomisierten Studien nicht gezeigt werden, und eine Normalisierung des Hämoglobins mit rhEpo bei CKD-Patienten war nicht nur ohne belegten Nutzen, sondern gar mit dem Risiko thromboembolischer Komplikationen verbunden [15, 16].

Vitamin D

Aktive Vitamin-D-Analoga scheinen einen positiven Effekt auf die Proteinurie und Hypertonie zu haben, ein Effekt auf die Progression einer Niereninsuffizienz bleibt aber noch nachzuweisen [17].

Weitere getestete Substanzen

In den letzten Jahren wurden verschiedene Substanzen getestet, welche auf profibrotische und andere spezifische Signalkaskaden einwirken sollen, wie Endothelinrezeptor-Antagonisten, TGF-(Transforming Growth Factor)-Beta-Antagonisten, das antioxidativ und anti-inflammatorisch wirkende Bardoxolon, der Phosphodiesterase-Hemmer Pentoxifyllin oder MCP-1-Inhibitoren [18]. Leider ist die Bilanz an klinischen Studien mit diesen Substanzen bisher ernüchternd: Während für die meisten Substanzen erst kleine Studien verfügbar sind, mussten zwei grosse Studien mit Bardoxolon bzw. dem Endothelinrezeptor-Antagonisten Avosentan bei diabetischer Nephropathie wegen erhöhter Mortalität vorzeitig gestoppt werden.

«Second hits» und deren Prävention

Eine einfache, aber häufig vernachlässigte Regel ist jene, dass vorgeschädigte Nieren gegenüber akuten Noxen wesentlich empfindlicher sind als gesunde.

Dies bedeutet, dass Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz ein massiv erhöhtes Risiko haben, eine akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury, AKI) zu erleiden [1]. Während früher eine AKI als vollständig reversibles Ereignis verstanden wurde, belegen mehrere neuere Untersuchungen, dass sich nach einer AKI die Nierenfunktion oft nicht vollständig erholt, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender CKD [19]. Daher ist es entscheidend, bei Patienten mit CKD nephrotoxische Einflüsse möglichst zu minimieren und prophylaktische Massnahmen gegen eine AKI zu treffen. Zu den häufigsten vermeidbaren Auslösern einer AKI bei CKD-Patienten gehören nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), iodhaltige Röntgenkontrastmittel, phosphathaltige Abführmittel und gewisse Bisphosphonate.

NSAR

NSAR gehören weltweit zu den meistverschriebenen Medikamenten, und ihre zeitlich begrenzte Anwendung ist in vielen Fällen bedenkenlos. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder eingeschränkter Nierenfunktion kann die Hemmung der intrarenalen Prostaglandinsynthese jedoch zu einer kritischen Reduktion der glomerulären Perfusion führen und eine AKI auslösen [20]. NSAR sind daher bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert und sollten bei Patienten mit leicht reduzierter Nierenfunktion nur zurückhaltend und kurzfristig zum Einsatz kommen [1].

Kontrastmittelnephropathie

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kontrastmittelnephropathie sind insbesondere eine vorbestehend eingeschränkte Nierenfunktion, Dehydratation und dekompensierte Herzinsuffizienz. Die wichtigsten Aspekte zur Prophylaxe einer Kontrastmittelnephropathie bei CKD-Patienten sind: (a) kritisches Hinterfragen der Indikation und der therapeutischen Konsequenz einer Untersuchung, (b) Erwägen von alternativen Untersuchungsmethoden je nach Fragestellung (z.B. Ultraschall, Szintigraphie), (c) falls eine Untersuchung mit Röntgenkontrastmittel unumgänglich ist: Vorhydrieren und Diuretika pausieren (sofern Volumenstatus und kardiale Funktion dies erlauben), sowie Minimieren der applizierten Kontrastmittelmengen und Wahl eines isoosmolaren Röntgenkontrastmittels [1, 21].

Phosphathaltige Abführmittel

Phosphathaltige Abführmittel kommen gelegentlich in der Koloskopie-Vorbereitung als Alternative zu Polyethylenglycol-haltigen Abführmitteln zum Einsatz. Dabei wird eine beträchtliche Menge Phosphat über den Darm resorbiert. Bei normaler Nierenfunktion kann diese Phosphatbelastung relativ rasch über die Nieren ausgeschieden werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion werden jedoch äusserst hohe Phosphatspiegel im Blut erreicht. Die konsekutiv sehr hohe Phosphatkonzentration im Primärharn kann zu einer akuten Calciumphosphat-Kristallnephropathie führen [22]. Phosphathaltige Abführmittel sind daher bei einer GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kontraindiziert; weitere Risikofaktoren für eine akute Phosphat-Kristallnephropathie sind Volumendepletion, Diuretika, ACE-Hemmer und Alter [22].

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die chronische Niereninsuffizienz stellt ein grosses und weiter zunehmendes volksgesundheitliches Problem dar. Faktoren, die zur Progression der chronischen Niereninsuffizienz beitragen, werden erst unvollständig verstanden, und die Bilanz bezüglich neu entwickelter Substanzen, welche die CKD-Progression spezifisch verlangsamen oder gar aufhalten könnten, ist eher ernüchternd. Es steht jedoch eine Reihe von mehr oder minder gut etablierten, einfachen und relativ kostengünstigen Interventionen zur Verfügung, mit denen die CKD-Progression massgeblich reduziert werden kann. Dies sind insbesondere eine antiproteinurische Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB, adäquate Blutdruckeinstellung, Therapie der metabolischen Azidose, Lifestyle-Interventionen (v.a. Rauchstopp) und das Vermeiden nephrotoxischer Substanzen. Während wir auf die Entwicklung spezifischer pharmakologischer Interventionen hoffen, sollten wir versuchen, die vorhandenen, einfachen Massnahmen zur Progressionsminderung bei Patienten mit CKD konsequent umzusetzen.

Finanzierung/Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
Dr. med. Andreas D. Kistler
Medizinische Klinik
Nephrologie und Dialyse
Kantonsspital Frauenfeld
Postfach
CH-8501 Frauenfeld
[andreas.kistler\[at\]stgag.ch](mailto:andreas.kistler[at]stgag.ch)

Literatur / Références

- 1 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1). (www.kdigo.org/home/guidelines/).
- 2 Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative metaanalysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–2081.
- 3 Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;80(1):93–104.
- 4 Kistler AD. Albuminurie beim Diabetiker: praktisches Management. *Praxis (Bern 1994)*. 2013;102(20):1229–35.
- 5 Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2001;135(2):73–87.
- 6 Kovesdy CP. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(8):3056–62.
- 7 Meier P, Vogt B. Salz und Niereninsuffizienz. *Schweiz Med Forum* 2014;14(04):50–53.
- 8 Bachmann M, Keller U. Salz und Bluthochdruck. *Schweiz Med Forum* 2008;08(50):968–972.
- 9 Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med.* 2014;371(7):601–11.
- 10 Oparil S. Low sodium intake--cardiovascular health benefit or risk? *N Engl J Med.* 2014;371(7):677–9.
- 11 Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, -Lewis JB, Ritz E, de Graeff PA, de Zeeuw D. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective -effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int.* 2012;82(3):330–7.
- 12 Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):226–36.
- 13 Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):134–46.
- 14 Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, et al. for the SHARP Collaborative Group. Effects of Lowering LDL -Cholesterol on Progression of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(8):1825–33.
- 15 Berns JS, Fishbane S. CHAIR, CREATE, and anemia treatment in patients with CKD. *Semin Dial.* 2007;20(3):277–9.
- 16 Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2019–2032.
- 17 de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(11):1863–71.
- 18 Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Novel drugs and intervention strategies for the treatment of chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(4):536–50.
- 19 Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58–66.
- 20 Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(6):669–81.
- 21 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2(1). (www.kdigo.org/home/guidelines/).
- 22 Markowitz GS, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Towards the incidence of acute phosphate nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3020–2.